

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри технології медичної діагностики та лікування ННЦ «Інституту біології та медицини Київського національного університету імені Тараса Шевченка Маєвського Олександра Євгенійовича на дисертаційну роботу Ханенка Олександра Богдановича на тему: «МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕЛЕЗІНКИ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ», подану в разову спеціалізовану вчену раду ДФ 20.601.128 Івано-Франківського національного медичного університету створену згідно наказу ректора № 652-д від 27.05.2026 на підставі рішення Вченої ради Івано-Франківського національного медичного університету №8 від 26.05.2026 на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Цукровий діабет на сьогодні перебуває серед лідерів з соціально-важливих захворювань та залишається однією з найпоширеніших патологій у медицині. Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації, понад 537 млн. дорослого населення у світі хворіють даною недугою, і за прогнозами, до 2045 року їх кількість може зрости до 783 млн. осіб.

На фоні розвитку цукрового діабету виникають не тільки порушення гемомікроциркуляції, що проявляються розвитком мікро- та макроангіопатій, а й значно знижується імунітет. Одним із частих ускладнень даного захворювання є ураження органів периферичного імунного захисту, таких як селезінка. Метаболічні зміни (гіперглікемія, гіперліпідемія, оксидативний стрес) впливають на клітини імунної системи, сприяючи розвитку метаболічної імунодепресії. При цьому виникає «замкнене коло» між факторами, що призводять до дисфункції імунної системи та впливом її на перебіг ЦД і розвиток ускладнень. Окремі дослідники вважають можливим роз'єднати вказане «коло» за допомогою комплексного підходу до лікування, зокрема використання інсуліну разом із інгібіторами НЗКТГ-2 (дапагліфлозином).

Численні дослідження не містять детальної інформації про морфофункціональні, морфометричні та імуногістохімічні зміни селезінки, пов'язані з цукровим діабетом. Крім того, зміни, що відбуваються в паренхімі

селезінки внаслідок діабету, та їх патоморфогенез під впливом корекції інсуліном у поєднанні з дапагліфлозином залишаються недостатньо вивченими.

Саме тому вивчення закономірностей морфо-функціонального стану селезінки при експериментальному цукровому діабеті та за умов його фармакологічної корекції інсуліном та дапагліфлозином безперечно викликає науковий інтерес та визначає актуальність обраної здобувачем теми дослідження.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційне дослідження виконано відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є фрагментом науково-дослідницької роботи на тему: «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті» (№ Державної реєстрації 0116U003598).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Вірогідність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертаційній роботі Ханенка Олександра Богдановича зумовлено адекватно обраними науково - методичними підходами до вирішення поставленої мети і завдань. Представлені у дисертаційній роботі наукові положення, ґрунтуються на ретельній статистичній обробці отриманих результатів, і характеризуються взаємною узгодженістю.

Дослідження виконане на достатньому за обсягом матеріалі з чітким розподілом на групи дослідження та контролю, що забезпечує коректність інтерпретації встановлених відмінностей.

Достовірність результатів підтверджується застосуванням комплексу сучасних морфологічних та статистичних методів, що дозволило отримати цілісне уявлення про процеси, які досліджуються. Обсяг проведених автором досліджень свідчить про достовірність отриманих даних, які подані у 12

таблицях, що говорить про високий рівень та насиченість об'єктивним цифровим матеріалом.

Сформульовані висновки є обґрунтованими, впливають безпосередньо з результатів дослідження та адекватно відображають досягнення поставленої мети і вирішення завдань.

У цілому дисертаційна робота характеризується належним рівнем доказовості, а отримані результати є переконливими та такими, що заслуговують на довіру.

Наукова новизна отриманих результатів.

Наукове дослідження істотно доповнює знання про структурну організацію, морфометричну та імуногістохімічну характеристику білої пульпи селезінки інтактних щурів. Вперше за допомогою комплексного підходу виявлено закономірності та динаміку морфофункціональних змін при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті і при його корекції інсуліном та дапагліфлозином.

Новими є отримані дані про морфо-функціональні та імуногістохімічні (CD3+, CD20+, CD68+, CD138+) зміни, що відбуваються у селезінці в різні терміни перебігу стрептозотоксин-індукованого цукрового діабету та за умов його моно- і комбінованої корекції. Показано, що структурна дезорганізація асоціюється з двофазною зміною співвідношення CD3+ та CD20+ лімфоцитів, коли рання компенсаторна В-клітинна реакція змінюється дифузною інфільтрацією Т-лімфоцитами зі змінами їх типової періартеріальної локалізації. Вперше виділено три послідовні фази ремоделювання лімфоїдної тканини селезінки.

Автором встановлено нові дані морфометричних параметрів лімфоцитів отримані шляхом кластерного аналізу (популяції C0, C1, C2): площі профілю клітини та площі профілю ядра, ядерно-цитоплазматичного співвідношення білої пульпи селезінки інтактних щурів та при експериментальному цукровому діабеті і при його фармакологічній корекції.

Практичне і теоретичне значення результатів дослідження.

Отримані здобувачем дані дозволили суттєво доповнити уявлення щодо гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних особливостей будови селезінки в нормі та її морфо-функціональних змін в різні терміни перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету і при його корекції, розширити та поглибити знання про патогенетичні основи розвитку діабетичної імунопатії. Виявлені закономірності розвитку морфо-функціональних та морфометричних змін у селезінці сприятимуть удосконаленню наявних підходів до профілактики та таргетного лікування вторинних імунодефіцитних станів.

Важливе практичне та методологічне значення має запропонований у роботі алгоритм мікоморфометричної оцінки лімфоцитів із застосуванням кластерного аналізу. Він слугує новим високочутливим методом, який дозволяє об'єктивно фіксувати ранні ознаки, що можуть свідчити про атрофічні процеси та точно оцінювати ефективність застосованих фармакологічних втручань на субклітинному рівні.

Впровадження результатів дослідження.

Основні положення та висновки дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес морфологічних кафедр медичних вузів України: нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (затв. 04.02.2026; 05.02.2026); оперативної хірургії з топографічною анатомією Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (затв. 10.03.2026; 13.03.2026); анатомії людини Тернопільського національного медичного університету ім. Горбачевського (затв. 10.03.2026; 12.03.2026); оперативної хірургії та топографічної анатомії Тернопільського національного медичного університету (затв. 17.02.2026; 18.02.2026); оперативної хірургії та топографічної анатомії Буковинського державного медичного університету (затв. 27.02.2026; 02.03.2026); анатомії Полтавського державного медичного університету; патологічної анатомії та судової медицини Полтавського державного медичного університету (затв. 28.08.2025; 28.08.2025); гістології та ембріології, патологічної анатомії (затв.

23.01.2026; 26.01.2026); дитячої хірургії з курсом клінічної анатомії та оперативної хірургії Івано-Франківського національного медичного університету (затв. 18.02.2026; 19.02.2026).

Повнота викладу результатів дисертації в опублікованих наукових працях.

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, зокрема, 4 статті у фахових наукових виданнях України, 1 (оглядова) у виданні, включеному до наукометричної бази Scopus; 3 тез у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура роботи, оцінка змісту дисертації та її завершеність.

Дисертаційна робота Ханенка Олександра Богдановича побудована та оформлена згідно з чинними рекомендаціями, відповідно до наказу МОН України № 40 від 12.01.2017 р., у ній наявні усі необхідні структурні елементи. Дисертація викладена на 122 сторінках комп'ютерного тексту, і складається із: вступу, огляду літератури, об'єкту і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури (198 найменувань) та додатків. Дисертація ілюстрована 81 рисунком та містить 12 таблиць.

У вступі до дисертації автором висвітлена актуальність обраної теми, з акцентом уваги на зв'язку з науковими програмами, планами, темами, чітко і вірно сформульовані мета та завдання дослідження та способи їх реалізації, описані об'єкт та предмет дослідження, вказані наукова новизна та практичне значення отриманих результатів, особистий внесок здобувача, апробація результатів дисертації, кількість публікацій і структура дисертації.

Огляд літератури (розділ 1 "Огляд літератури") складається з 4 підрозділів, перший з яких містить дані про морфо-функціональні особливості селезінки у ссавців. Підрозділи 1.2, 1.3 та 1.4 містять узагальнення сучасних

поглядів щодо морфо-функціонального стану селезінки та імунної системи при цукровому діабеті, а також при його корекції інсуліном та дапагліфлозином. Аналіз, проведений автором, свідчить про його обізнаність з літературою з даної проблеми та вміння доступно узагальнити і подати матеріал. З огляду літератури впливають ті невивчені питання, які дисертант виніс як завдання свого дослідження.

Розділ 2 ("Об'єкт і методи дослідження") містить загальну характеристику експериментального матеріалу з описом методів моделювання стрептозотоцин-індукованого діабету та його корекції, опис застосованих біохімічних, гістологічних, морфометричних та імуногістохімічних методів досліджень, способів кластерного аналізу та статистичної обробки метричних параметрів. Використані методи достатньо інформативні та відповідають меті, дозволяють у повному обсязі реалізувати конкретні завдання, поставлені в роботі. Рівень статистичної обробки даних є адекватний до поставлених задач. Цей розділ включає 9 підрозділів, присвячених опису кожного з вказаних методів.

Розділи 3-6 присвячені викладу результатів власних досліджень. Розділ 3 ("Мікро- та імуногістохімічна будова селезінки у статевозрілих інтактних щурів-самців") містить два підрозділи, які присвячені гістологічній, морфометричній та імуногістохімічній характеристиці селезінки інтактних щурів.

Розділ 4 ("Морфологічний стан селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті") містить два підрозділи, які присвячені відповідно: 4.1 - морфологічній та морфометричній характеристиці селезінки щурів при СЦД; 4.2 - імуногістохімічним результатам дослідження селезінки при стрептозотоциновому цукровому діабеті.

Розділ 5 ("Структура селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті в умовах корекції інсуліном") представлений двома підрозділами, які містять послідовне і логічне викладення отриманих дисертантом результатів. У підрозділі 5.1 автор описує результати морфологічної та морфометричної характеристики селезінки; підрозділ 5.2

присвячений імуногістохімічній характеристиці селезінки за умов корекції інсуліном.

Розділ 6 ("Морфологія селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті в умовах корекції інсуліном та дапагліфлозином") містить два підрозділи: 6.1 – присвячений морфологічній та морфометричній характеристиці селезінки щурів з СЦД в умовах комбінованої корекції; 6.2 – імуногістохімічному дослідженню білої пульпи селезінки при поєднаному впливі інсуліну та дапагліфлозину.

У розділі роботи "Аналіз і узагальнення результатів дослідження" (Розділ 7) автор наводить основні положення роботи, співставляє отримані дані з літературними, дає їм теоретичне обґрунтування. Стиль написання цього розділу є свідченням глибокої обізнаності дисертанта з проблемними питаннями, піднятими у дисертації.

Висновки відповідають меті і завданням дослідження, чітко сформульовані і закономірно випливають із результатів роботи.

Список літератури містить 198 джерел, з яких 17 - кирилицею, 181 - латиницею.

Робота написана науковою літературною українською мовою з дотриманням вимог анатомічної та гістологічної номенклатури.

Рекомендації щодо використання результатів дослідження в практиці.

Основні результати дисертаційної роботи можуть бути враховані при створенні посібників, монографій та керівництв із ендокринології, гастроентерології, впроваджені в навчальний процес на відповідних кафедрах та використані в науковій роботі профільних лабораторій.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача

Під час опрацювання дисертації суттєвих зауважень щодо оформлення та змісту дисертації, які впливали б на оцінку отриманого фактологічного

матеріалу, його інтерпретацію, теоретичні узагальнення та висновки немає. Виникло декілька зауважень та рекомендацій:

1. Розділ "Матеріали і методи", п.2.5. Виявлена невідповідність першого і передостаннього речень стосовно методики визначення рівня глюкози (перше речення: " **Після евтаназії та декапітації** щурів проводився забір крові для біохімічного аналізу ", передостаннє речення: " Кров отримували з хвостової вени.... **зібраної вранці натще**").

2. Три розділи власних досліджень (Розділи 4, 5, 6), кожний об'ємом до 30 сторінок, сформовані за даними морфологічної та морфометричної складових, що дуже перевантажує і практично унеможливлює коректне сприйняття поданого матеріалу. Вважаю, було б доцільно сформулювати окремий розділ, стосовно морфометричних даних, для зручності та кращого відображення отриманих результатів.

3. Незрозуміло, навіщо у третьому та п'ятому висновках повторюється одна і та сама теза стосовно наявності трьох фаз структурних змін. Крім того, в одному реченні вказуються "стадії", буквально у слідуєчому - "фази" (3 висновки).

4. У тексті зустрічаються граматичні та орфографічні помилки, які не мають систематичного характеру, та навіть з окремими синтаксичними похибками не заважають сприйняттю наданої інформації.

Також виникло декілька запитань до дисертанта:

1. На базі якої лабораторії проводилось імуногістохімічне дослідження (цікавим є модифікація методу з дозобарвленням за Майером), чи є договір про співпрацю з цим закладом?

2. Впродовж попереднього запитання: на чому базувався вибір маркерів імуногістохімічного дослідження (саме CD3+, CD20+, CD68+, CD138+)?

3. Програмне середовище (у Вашій роботі- Python) безпосередньо не використовується для будь-якої статистичної обробки та проведення кластерного аналізу. Для цього існує програмне забезпечення, написане в даному програмному середовищі. Тож, за допомогою якого програмного забезпечення

виконувався статистичний (та кластерний) аналіз отриманих даних в програмному середовищі Python?

Перевірка дисертаційної роботи на наявність академічного плагіату.

Комісія з виявлення та запобігання плагіату в університеті, створена наказом ректора ІФНМУ №1229-д від 23.09.2024 року, перевіривши дисертаційну роботу Ханенка Олександра Богдановича «Морфофункціональні зміни селезінки при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті та його корекції», не встановила ознак плагіату. Оригінальність даної роботи станом на 01.05.2026 року становить: коефіцієнт подібності 1 – 1.32% та коефіцієнт подібності 2 – 0.08%.

Висновок

Дисертаційна робота Ханенка Олександра Богдановича на тему: «Морфофункціональні зміни селезінки при стрептозотоцин-індукованому цукровому діабеті та його корекції», виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Поповича Юрія Іларіоновича, та представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина», є самостійним, завершеним науковим дослідженням, яке містить нове вирішення актуального науково-практичного завдання щодо встановлення закономірностей морфофункціональних, морфометричних та імуногістохімічних змін лімфоїдного апарату селезінки при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті та за умов його корекції інсуліном, а також інсуліном у поєднанні з дапагліфлозином. Робота виконана із застосуванням широкого спектру сучасних методів досліджень, має наукову новизну, практичну значимість, адекватна поставленій меті та завданням, в роботі відсутні порушення академічної доброчесності.

Дисертація відповідає вимогам Порядку присудження ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від

12.01.2022 №44 та вимогам до оформлення дисертації, затверджених наказом Міністерства освіти і науки України від 12.01.2017 № 40, а її автор Ханенко Олександр Богданович повністю заслуговує присвоєння ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина.

Опонент:

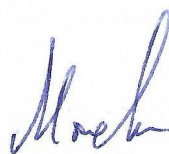
завідувач кафедри технології медичної

діагностики та лікування ННЦ

"Інститут біології та медицини"

КНУ імені Тараса Шевченка

доктор медичних наук, професор



Олександр МАЄВСЬКИЙ

